I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės
Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg povorcitinibo (fosfato pavidalu).

Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg povorcitinibo (fosfato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausva arba rausva, ovali, maždaug 16 mm x 8 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „INCY“, o kitoje – „45“.

Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinė arba violetinė, ovali, maždaug 16 mm x 8 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „INCY“, o kitoje – „75“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Povofortay skirtas suaugusiesiems, sergantiems aktyviu vidutinio sunkumo arba sunkiu supūliavusiu hidradenitu (inversiniais spuogais), gydyti, kai atsakas į gydymą anti-TNF vaistiniais preparatais yra nepakankamas arba pacientai jų netoleruoja arba jiems gydymas jais yra kontraindikuotinas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis supūliavusio hidradenito diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Dozė yra 45 mg arba 75 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į individualias paciento savybes:
- 45 mg vieną kartą per parą dozė rekomenduojama pacientams, kuriems yra didesnė veninės tromboembolijos (VTE), didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠKR) ir piktybinių navikų rizika (žr. 4.4 skyrių);
- 75 mg vieną kartą per parą dozė gali būti tinkama pacientams, kuriems ligos našta yra didelė, tačiau nėra didesnės VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizikos (žr. 4.4 skyrių);
- 75 mg vieną kartą per parą dozė taip pat gali būti tinkama pacientams, kurių atsakas į 45 mg vieną kartą per parą dozę yra nepakankamas;
- atsakui palaikyti reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą pacientams, kuriems po 12 gydymo savaičių nėra gydomojo poveikio požymių. Pacientų, kuriems 12-ąją savaitę nustatytas pradinis dalinis atsakas, būklė toliau gydant gali pagerėti.

Jeigu reikia pakartotinai gydyti povorcitinibu, reikia laikytis pirmiau pateiktų dozavimo ir gydymo trukmės rekomendacijų.

Gydymo pradžia
Gydymo povorcitinibu negalima pradėti pacientams, kurių trombocitų skaičius yra < 50×10^9/l, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra < 1×10^3/mm^3 arba hemoglobino koncentracija yra < 8 g/dl (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinis stebėjimas

Laboratorinių tyrimų stebėjimo ir gydymo pradėjimo arba pertraukimo rekomendacijos pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Laboratoriniai tyrimai ir stebėjimo rekomendacijos

Laboratorinis tyrimas	**Veiksmas**	**Stebėjimo rekomendacija**
Bendrasis kraujo tyrimas, įskaitant trombocitų skaičių, hemoglobino (Hb) koncentraciją ir absoliutų neutrofilų skaičių (ANS)	Gydymą reikia pertraukti, jeigu trombocitų skaičius yra < 50×10^9/l. Gydymą galima atnaujinti, kai trombocitų skaičius vėl tampa didesnis už šią ribą.	Prieš pradedant gydymą ir vėliau pagal individualų paciento gydymo planą.
	Gydymą reikia pertraukti, jeigu Hb koncentracija yra < 8 g/dl. Gydymą galima atnaujinti, kai Hb koncentracija vėl tampa didesnė už šią ribą.	
	Gydymą reikia pertraukti, jeigu ANS yra < 1×10^3/mm^3. Gydymą galima atnaujinti, kai neutrofilų skaičius vėl tampa didesnis už šią ribą.	
Lipidai	Pacientus reikia stebėti pagal klinikines hiperlipidemijos rekomendacijas.	

Gydymo pertraukimas
Jeigu pacientui pasireiškia sunki infekcija, gydymą reikia pertraukti, kol infekcija bus kontroliuojama (žr. 4.4 skyrių).

Norint koreguoti laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčius, gali reikėti pertraukti dozavimą, kaip aprašyta 1 lentelėje.

Praleistos dozės
Jeigu dozė praleidžiama, pacientui reikia patarti ją suvartoti kuo greičiau, išskyrus atvejus, kai iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 valandų; tokiu atveju praleistos dozės vartoti negalima. Toliau vaistinį preparatą reikia vartoti įprastu nustatytu laiku.

Sąveikos
Pacientams, kurie ilgai gydomi stipriais sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama dozė yra 45 mg vieną kartą per parą (žr. 4.5 skyrių).

Povorcitinibo nerekomenduojama vartoti kartu su ilgalaikiu gydymu stipriais sisteminio poveikio CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai
65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė yra 45 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, įskaitant pacientus, sergančius paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama dozė yra 45 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Povorcitinibas nėra skirtas jaunesniems kaip 12 metų vaikams supūliavusiam hidradenitui gydyti.

Povorcitinibo saugumas ir veiksmingumas 12 metų ir jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Tabletes reikia praryti visas, jų negalima smulkinti, traiškyti arba kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Aktyvios sunkios sisteminės infekcijos, įskaitant aktyvią tuberkuliozę (TB) (žr. 4.4 skyrių).
Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Povorcitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų, šiems pacientams:
- 65 metų ir vyresniems;
- pacientams, kuriems anksčiau buvo aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga arba yra kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių (pvz., šiuo metu rūkantiems arba anksčiau ilgai rūkiusiems);
- pacientams, kuriems yra piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., esamas piktybinis navikas arba anksčiau buvęs piktybinis navikas).

Sunkios infekcinės ligos

Buvo pranešta apie infekcijas, įskaitant sunkias infekcijas, povorcitinibu gydomiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi apskritai senyviems pacientams ir cukriniu diabetu sergantiems pacientams infekcijos pasireiškia dažniau, senyvus pacientus ir cukriniu diabetu sergančius pacientus reikia gydyti atsargiai. 65 metų ir vyresniems pacientams povorcitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo povorcitinibu negalima pradėti pacientams, kuriems yra aktyvi sunki infekcija (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradedant gydymą povorcitinibu, reikia įvertinti gydymo riziką ir naudą pacientams:
- sergantiems lėtinėmis arba pasikartojančiomis infekcijomis;
- kurie buvo paveikti tuberkuliozės (TB);
- kuriems anksčiau buvo pasireiškusi sunki arba oportunistinė infekcija;
- kurie gyveno arba keliavo vietovėse, kuriose tuberkuliozė arba mikozės yra endeminės;
- kuriems yra gretutinių ligų, galinčių didinti polinkį į infekcijas.

Gydymo povorcitinibu metu ir po jo pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų. Jeigu gydymo metu pacientui atsiranda nauja infekcija, reikia nedelsiant atlikti išsamų diagnostinį ištyrimą ir pradėti tinkamą gydymą antimikrobiniais vaistiniais preparatais. Pacientą reikia atidžiai stebėti, o jeigu jis nereaguoja į standartinį gydymą, gydymą povorcitinibu reikia pertraukti. Gydymą povorcitinibu galima atnaujinti, kai infekcija kontroliuojama.

Tuberkuliozė
Prieš pradedant gydymą povorcitinibu pacientus reikia ištirti dėl TB. Povorcitinibo negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia TB (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo gydyta latentinė TB, arba pacientams, kuriems yra TB infekcijos rizikos veiksnių, prieš pradedant gydymą povorcitinibu reikia apsvarstyti gydymą vaistiniais preparatais nuo TB. Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda TB požymių ir simptomų.

Virusų reaktyvacija
Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie virusų reaktyvaciją, įskaitant herpeso viruso reaktyvacijos (pvz., juostinės pūslelinės (*herpes zoster*)) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui pasireiškia juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), reikia apsvarstyti galimybę pertraukti gydymą, kol epizodas išnyks.

Prieš pradedant gydymą povorcitinibu ir gydymo metu reikia atlikti virusinio hepatito patikrą ir stebėti, ar neatsinaujina infekcija, pagal klinikines rekomendacijas. Pacientai, kuriems buvo hepatito B arba hepatito C infekcijos požymių, nebuvo įtraukti į povorcitinibo tyrimus. Jeigu yra reaktyvacijos požymių, reikia konsultuotis su kepenų ligų specialistu.

Piktybiniai navikai

Buvo pranešta apie piktybinius navikus povorcitinibu, kaip ir kitais Janus kinazės inhibitoriais, gydomiems pacientams.

Dideliame randomizuotame, aktyviai kontroliuojamame tofacitinibo (kito geriamojo JAK inhibitoriaus) tyrime, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą, palyginti su naviko nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais, buvo nustatytas didesnis piktybinių navikų, ypač plaučių vėžio, limfomos ir nemelanominio odos vėžio (NMOV), pasireiškimo dažnis.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams, šiuo metu rūkantiems arba anksčiau ilgai rūkiusiems pacientams arba pacientams, kuriems yra kitų piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., esamas piktybinis navikas arba anksčiau buvęs piktybinis navikas), povorcitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Nemelanominis odos vėžys (NMOV)
Buvo pranešta apie NMOV atvejus povorcitinibu gydomiems pacientams. Visiems pacientams, o ypač tiems, kuriems yra padidėjusi odos vėžio rizika, rekomenduojama periodiškai tirti odą.

Veninė tromboembolija (VTE)

Buvo pranešta apie giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus povorcitinibu gydomiems pacientams.

Dideliame randomizuotame, aktyviai kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą (kitą JAK inhibitorių), palyginti su TNF inhibitoriais, buvo nustatytas nuo dozės priklausomas didesnis VTE, įskaitant DVT ir PE, pasireiškimo dažnis.

Pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų arba piktybinių navikų rizikos veiksnių (taip pat žr. 4.4 skyriaus poskyrius „Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai“ ir „Piktybiniai navikai“), povorcitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Pacientams, kuriems yra kitų žinomų VTE rizikos veiksnių, nesusijusių su širdies ir kraujagyslių ligų arba piktybinių navikų rizikos veiksniais, povorcitinibą reikia vartoti atsargiai. Kiti VTE rizikos veiksniai, nesusiję su širdies ir kraujagyslių ligų arba piktybinių navikų rizikos veiksniais, yra ankstesnė VTE, didelė chirurginė operacija, imobilizacija, sudėtinių hormoninių kontraceptikų arba pakaitinės hormonų terapijos vartojimas, paveldimas krešėjimo sutrikimas.

Gydymo povorcitinibu metu pacientus reikia periodiškai pakartotinai įvertinti, siekiant nustatyti VTE rizikos pokyčius.

Pacientus, kuriems atsiranda VTE požymių ir simptomų, reikia nedelsiant ištirti, o įtariant VTE, povorcitinibo vartojimą reikia nutraukti, neatsižvelgiant į dozę.

Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (DNŠKR)

Povorcitinibą vartojusiems pacientams buvo nustatyta DNŠKR atvejų.

Dideliame randomizuotame, aktyviai kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą (kitą JAK inhibitorių), palyginti su TNF inhibitoriais, buvo nustatytas didesnis DNŠKR (apibrėžtų kaip mirtis dėl širdies ir kraujagyslių priežasčių, nemirtinas miokardo infarktas ir nemirtinas insultas) dažnis.

Todėl 65 metų ir vyresniems pacientams, šiuo metu rūkantiems arba anksčiau ilgai rūkiusiems pacientams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga arba yra kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, povorcitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Hematologiniai sutrikimai

Povorcitinibo klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas trombocitų skaičius < 50×10^9/l, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) < 1×10^3/mm^3 ir hemoglobino koncentracija < 8 g/dl. Gydymo negalima pradėti arba jį reikia pertraukti pacientams, kurių trombocitų skaičius yra < 50×10^9/l, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra < 1×10^3/mm^3 arba hemoglobino koncentracija yra < 8 g/dl (žr. 4.2 skyrių). Bendrąjį kraujo tyrimą reikia stebėti prieš pradedant gydymą ir vėliau pagal individualų paciento gydymo planą (žr. 4.2 skyrių).

Lipidai

Povorcitinibu gydomiems pacientams, palyginti su placebu, buvo nustatytas nuo dozės priklausomas lipidų koncentracijos kraujyje rodiklių padidėjimas. Pacientus, kuriems nustatyti nenormalūs lipidų rodikliai, reikia toliau stebėti ir gydyti pagal klinikines rekomendacijas (žr. 4.2 skyrių). Šio lipidų rodiklių padidėjimo poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirštamumui nenustatytas.

Vakcinacija

Duomenų apie povorcitinibą vartojančių pacientų atsaką į vakcinaciją nėra. Gydymo metu arba prieš pat jį reikia vengti gyvų susilpnintų vakcinų vartojimo. Prieš pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu rekomenduojama, kad pacientai būtų paskiepyti visomis vakcinomis pagal galiojančias vakcinacijos rekomendacijas, įskaitant profilaktinę vakcinaciją nuo juostinės pūslelinės (*herpes zoster*).

Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams

Atsižvelgiant į padidėjusią DNŠKR, piktybinių navikų, sunkių infekcijų ir mirštamumo dėl bet kokios priežasties riziką 65 metų ir vyresniems pacientams, nustatytą dideliame randomizuotame tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrime, povorcitinibą šiems pacientams galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Imunosupresiniai vaistiniai preparatai

Derinys su biologiniais imunomoduliatoriais, stipriais imunosupresantais, tokiais kaip ciklosporinas, arba kitais Janus kinazės (JAK) inhibitoriais netirtas. Kartu su povorcitinibu jų vartoti nerekomenduojama, nes negalima atmesti papildomos imunosupresijos rizikos.

Derinys su stipriais CYP3A4 induktoriais

Povorcitinibo nerekomenduojama vartoti kartu su ilgalaikiu gydymu stipriais sisteminio poveikio CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris
Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis povorcitinibo farmakokinetikai

Povorcitinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A4. Todėl vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina arba indukuoja CYP3A4, gali daryti poveikį povorcitinibo ekspozicijai kraujo plazmoje.

Kartu vartojami stiprūs sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitoriai
Povorcitinibo ekspozicija padidėja kartu vartojant stiprius sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitorius (pvz., klaritromiciną, itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą ir vorikonazolą). Klinikinio tyrimo metu kartu vartojant povorcitinibą ir itrakonazolą, povorcitinibo $AUC_{0-\infty}$, padidėjo 83 %, tačiau kliniškai reikšmingo poveikio povorcitinibo C_{max} nenustatyta. Pacientams, kurie ilgai gydomi stipriais sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama dozė yra 45 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Kartu vartojami vidutinio stiprumo sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitoriai
Povorcitinibo ekspozicija padidėja kartu vartojant vidutinio stiprumo sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitorius (pvz., eritromiciną ir flukonazolą). Naudojant fiziologija pagrįstą farmakokinetikos (PBPK) modeliavimą, prognozuojama, kad šie inhibitoriai padidins povorcitinibo $AUC_{0-\infty}$, tačiau kliniškai reikšmingo poveikio povorcitinibo C_{max} neturės. Pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo sisteminio poveikio CYP3A4 inhibitorius, povorcitinibo dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami stiprūs sisteminio poveikio CYP3A4 induktoriai
Povorcitinibo ekspozicija sumažėja kartu vartojant stiprius sisteminio poveikio CYP3A4 induktorius (pvz., rifampiciną ir fenitoiną), todėl gali susilpnėti gydomasis povorcitinibo poveikis. Klinikinio tyrimo metu kartu vartojant povorcitinibą ir rifampiciną, povorcitinibo C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ sumažėjo atitinkamai maždaug 46 % ir 80 %. Povorcitinibo nerekomenduojama vartoti kartu su ilgalaikiu gydymu stipriais sisteminio poveikio CYP3A4 induktoriais (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojami vidutinio stiprumo sisteminio poveikio CYP3A4 induktoriai
Povorcitinibo ekspozicija gali sumažėti kartu vartojant vidutinio stiprumo sisteminio poveikio CYP3A4 induktorius (pvz., cenobamatą, metamizolį, fenobarbitalį ir primidoną), todėl gali susilpnėti gydomasis povorcitinibo poveikis. PBPK modelis parodė, kad kartu vartojant povorcitinibą po kartotinių efavirenzo (vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus) dozių, povorcitinibo C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai maždaug 15 % ir 58 %. Jeigu povorcitinibas vartojamas kartu su vidutinio stiprumo sisteminio poveikio CYP3A4 induktoriais, pacientus reikia stebėti dėl ligos aktyvumo pokyčių.

Povorcitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Povorcitinibas nesukėlė kliniškai reikšmingų geriamųjų kontraceptikų (pvz., levonorgestrelio ir etinilestradiolio), ištekėjimo pernešiklio BCRP substratų (pvz., rozuvastatino) arba inkstų pernešiklių OCT2/MATE1/MATE2-K (pvz., metformino) substratų ekspozicijos pokyčių.

In vitro povorcitinibas yra P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius. Kartu vartojant digoksiną (jautrų P-gp substratą) ir vienkartinę 75 mg povorcitinibo dozę, digoksino AUC_{0-t} ir C_{max}, palyginti su vien digoksino vartojimu, padidėjo atitinkamai maždaug 26 % ir 38 %. Kartu vartojant povorcitinibą ir digoksiną reikia būti atsargiems. Povorcitinibo poveikis kitų P-gp substratų farmakokinetikai nebuvo įvertintas. Reikia būti atsargiems, nes gali padidėti siauro terapinio indekso P-gp substratų, pvz., dabigatrano, koncentracija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo povorcitinibu metu ir bent 4 savaites po gydymo.

Povofortay nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie povorcitinibo vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Povofortay draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar povorcitinibo ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Turimi tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad žindymo laikotarpiu gali pasireikšti povorcitinibo ekspozicija (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Povofortay draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Povorcitinibo poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Tyrimų su žiurkėmis metu povorcitinibas neturėjo poveikio patinų vaisingumui, tačiau sukėlė grįžtamą poveikį patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Povofortay gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (14,0 %) ir spuogus (aknę) (11,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktos povorcitinibo nepageidaujamos reakcijos nustatytos remiantis klinikinių tyrimų duomenimis (2 lentelė). Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas pagal šias kategorijas: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) ir nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos[a]
	Dažnas	Folikulitas, Šlapimo takų infekcija
	Nedažnas	Juostinė pūslelinė (*herpes zoster*)[b]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Neutropenija, Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hiperlipidemija[c]
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Aknė[d]
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje
	Nedažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 × VNR[e], Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas > 3 × VNR[e]

[a] Apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją, virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją, nazofaringitą, kvėpavimo takų infekciją ir burnos ir ryklės skausmą.
[b] Apima juostinę pūslelinę (*herpes zoster*) ir akių juostinę pūslelinę. Žr. toliau poskyryje „*Infekcijos*“.
[c] Apima hiperlipidemiją, dislipidemiją ir hipercholesterolemiją.
[d] Apima spuogus (aknę), dermatitą, panašų į spuogus, ir cistinius spuogus.
[e] Apima pokyčius, nustatytus atliekant laboratorinius tyrimus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcinės ligos
Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), trukusiuose iki 12 savaičių, infekcijos pasireiškė 28,2 % pacientų, vartojusių povorcitinibo 45 mg, 35 % pacientų, vartojusių povorcitinibo 75 mg, ir 24,9 % pacientų, vartojusių placebą. Dauguma infekcijų buvo nesunkios, lengvo arba vidutinio sunkumo ir dėl jų gydymo povorcitinibu nutraukti nereikėjo. Pacientų, kuriems pasireiškė su infekcija susijusių nepageidaujamų reakcijų, dalis 45 mg ir 75 mg grupėse, palyginti su placebo grupe, buvo tokia: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (13,3 % ir 14,7 %, palyginti su 10,1 %), folikulitas (1,2 % ir 3,7 %, palyginti su 1 %), šlapimo takų infekcija (3,4 % ir 2,2 %, palyginti su 1,5 %), juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (0,5 % ir 0,7 %, palyginti su 0 %). Visu gydymo laikotarpiu, iki 54 savaičių, infekcijų pasireiškė 49,2 % pacientų (65,2 atvejo 100 paciento metų), vartojusių povorcitinibo 45 mg, ir 55,1 % pacientų (71,9 atvejo 100 paciento metų), vartojusių povorcitinibo 75 mg.

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2) dauguma juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) atvejų apėmė vieną dermatomo sritį ir buvo nesunkūs, lengvo arba vidutinio sunkumo, dėl jų gydymo povorcitinibu nutraukti nereikėjo. Iki 12 savaičių juostinės pūslelinės (herpes zoster) dažnis pacientams, vartojusiems povorcitinibo 45 mg, buvo 2,2 atvejo 100 paciento metų, vartojusiems 75 mg – 3,3 atvejo 100 paciento metų, o vartojusiems placebą – 0 atvejų 100 paciento metų. Visu gydymo laikotarpiu, iki 54 savaičių, juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) dažnis pacientams, vartojusiems povorcitinibo 45 mg, buvo 2,5 atvejo 100 paciento metų, o vartojusiems 75 mg – 2,6 atvejo 100 paciento metų.

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), iki 12 savaičių, sunkių infekcijų dažnis buvo 0 atvejų 100 paciento metų pacientams, vartojusiems povorcitinibo 45 mg, 2,2 atvejo 100 paciento metų pacientams, vartojusiems 75 mg, ir 6,6 atvejo 100 paciento metų pacientams, vartojusiems placebą. Visu gydymo laikotarpiu, iki 54 savaičių, sunkių infekcijų dažnis pacientams, vartojusiems povorcitinibo 45 mg, buvo 1,1 atvejo 100 paciento metų, o vartojusiems 75 mg – 2,6 atvejo 100 paciento metų.

Padidėjęs KFK aktyvumas
Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), trukusiuose iki 12 savaičių, padidėjęs kreatininfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje pasireiškė 3,2 % pacientų, vartojusių 45 mg povorcitinibo, 2,7 % pacientų, vartojusių 75 mg povorcitinibo, ir 0,7 % pacientų, vartojusių placebą. Dauguma padidėjimų buvo trumpalaikiai ir nė vienu atveju dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo.

Lipidų rodiklių padidėjimas
Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), iki 12 savaičių, palyginti su placebu, nustatytas nuo dozės priklausomas mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-c), bendrojo cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-c) koncentracijos padidėjimas. Padidėjimas nustatytas per 6 savaites ir vėliau, iki 54 savaitės, išliko stabilus. Povorcitinibą vartojusių pacientų DTL/MTL santykis ir trigliceridų koncentracija, palyginti su placebą vartojusiais pacientais, reikšmingai nepakito. Su hiperlipidemija susijusių reiškinių pasireiškė 2,7 % pacientų, vartojusių povorcitinibo 45 mg, 2,0 % pacientų, vartojusių 75 mg, ir 2,2 % pacientų, vartojusių placebą; nė vienu atveju gydymo nutraukti nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Neutropenija
Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), trukusiuose iki 12 savaičių, neutropenija pasireiškė 0,2 % pacientų, vartojusių 75 mg, ir 0,0 % pacientų, vartojusių 45 mg arba placebą. Su doze susiję neutrofilų skaičiaus pokyčiai buvo trumpalaikiai ir nustatyti per 3 savaites, po to neutrofilų skaičius, nepaisant tolesnio gydymo, grįžo pradinio įvertinimo link. Aiškaus ryšio tarp neutropenijos ir sunkių infekcijų pasireiškimo nenustatyta.

Trombocitopenija
Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), trukusiuose iki 12 savaičių, trombocitopenija pasireiškė 1,0 % pacientų, vartojusių 75 mg, ir 0,0 % pacientų, vartojusių 45 mg arba placebą. Su doze susiję trombocitų skaičiaus pokyčiai buvo trumpalaikiai ir nustatyti per 3 savaites, po to trombocitų skaičius, nepaisant tolesnio gydymo, grįžo pradinio įvertinimo link.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas
Placebu kontroliuojamuose tyrimuose (STOP-HS1 ir STOP-HS2), trukusiuose iki 12 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimo (> 3 × VNR) atvejų nustatyta 0,7 % pacientų, vartojusių 75 mg, 0,2 % pacientų, vartojusių 45 mg, ir 0,0 % pacientų, vartojusių placebą. AST aktyvumo padidėjimas (> 3 × VNR) nustatytas 0,5 % pacientų, vartojusių 75 mg arba 45 mg, ir 0,2 % pacientų, vartojusių placebą. Dauguma padidėjimo atvejų buvo laikini.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo vartojama iki 450 mg vienkartinė geriamoji povorcitinibo dozė vieną kartą per parą (6 kartus didesnė už rekomenduojamą 75 mg vieną kartą per parą dozę) ir kartotinės iki 120 mg vieną kartą per parą dozės 10 dienų. Nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į nustatytas skiriant mažesnes dozes, specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Sveikų suaugusiųjų farmakokinetikos duomenys rodo, kad praėjus 5 dienoms turėtų būti pašalinta daugiau kaip 90 % suvartotos iki 450 mg dozės.

Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda kokių nors nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių), ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, ATC kodas – dar nepriskirtas

Veikimo mechanizmas

Povorcitinibas yra Janus kinazės (JAK) 1 inhibitorius. JAK1 priklauso JAK šeimai, kurią sudaro ląstelės viduje esantys fermentai JAK1, JAK2, JAK3 ir tirozino kinazė 2 (TYK2). JAK perduoda signalus, atsirandančius dėl citokinų arba augimo faktorių sąveikos su receptoriais ląstelės membranoje. Signalų perdavimo kelyje JAK fosforilina ir aktyvina signalų keitiklius ir transkripcijos aktyvatorius (STAT), kurie moduliuoja genų raišką. Priklausomai nuo konkrečių JAK izoformų, tai daro įtaką imuninės sistemos ląstelių funkcijai ir kraujodaros procesams. Povorcitinibas moduliuoja JAK1 signalų perdavimo kelią, neleisdamas fosforilinti ir aktyvinti su juo susijusių STAT. Slopindamas nuo JAK1 priklausomų citokinų (pvz., IL-6, IL-2, IL-22) sukeltą imuninių ląstelių aktyvinimą, povorcitinibas slopina su supūliavusiu hidradenitu susijusį odos ir sisteminį uždegimą.

Farmakodinaminis poveikis

IL-6 sukelto STAT3 fosforilinimo slopinimas
Sveikiems savanoriams geriamasis povorcitinibas sukėlė nuo dozės priklausomą IL-6 sukelto pSTAT3, farmakodinaminio JAK1 signalų perdavimo žymens, slopinimą. Didžiausias slopinimas nustatytas praėjus nuo 1 iki 6 valandų po vartojimo.

Didelio jautrumo C reaktyvinis baltymas (hsCRP)
Povorcitinibas jau pirmojo tyrimo vizito metu (3-iąją savaitę) sumažino pradinio įvertinimo serumo hsCRP, uždegimo žymens, kurį daugiausia sukelia IL-6 signalų perdavimas per JAK1 kelią, koncentraciją.

Širdies elektrofiziologija
Povorcitinibo galimybė ilginti QT intervalą buvo vertinama atliekant išsamų QT tyrimą, kuriame sveikiems tiriamiesiems buvo skirta vienkartinė 450 mg povorcitinibo dozė, vartojant placebą ir teigiamą kontrolę. Kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalui nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Povorcitinibo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami 1 227 suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu supūliavusiu hidradenitu (SH), dviejuose III fazės daugiacentriuose, randomizuotuose, dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose STOP-HS1 ir STOP-HS2. Pacientams SH diagnozė buvo nustatyta prieš ne mažiau kaip 3 mėnesius (Hurley II arba III stadija), o pradinio įvertinimo metu jie turėjo turėti ne mažiau kaip 5 uždegiminius pažeidimus (t. y. abscesų ir uždegiminių mazgų skaičiaus sumą), pažeidžiančius ne mažiau kaip 2 anatomines sritis. Pacientams anksčiau buvo nepakankamas atsakas į 1 ar daugiau įprastinio sisteminio gydymo kursų (geriamojo antibiotiko arba biologinio vaistinio preparato), trukusių 3 mėnesius ar ilgiau, arba nustatytas netoleravimas įprastiniam sisteminiam gydymui nuo SH, arba buvo jo kontraindikacijų. Visiems pacientams anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas: 96 % buvo anksčiau gydyti geriamaisiais antibiotikais ir 37 % buvo anksčiau gydyti biologiniais vaistiniais preparatais (daugiausia adalimumabu). Iš viso 330 pacientų sudarė bendra anti-TNF gydymą vartojusių pacientų populiacija, apibrėžta kaip pacientai, kuriems anksčiau buvo nepakankamas atsakas į 3 mėnesius ar ilgiau vartotą 1 ar daugiau anti-TNF biologinių vaistinių preparatų, skirtų SH gydyti, arba nustatytas netoleravimas anti-TNF biologiniam vaistiniam preparatui, skirtam SH gydyti, arba buvo jo kontraindikacijų.

STOP-HS1 ir STOP-HS2 tyrimuose pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 1:1:1 buvo priskirti vartoti 45 mg povorcitinibo vieną kartą per parą, 75 mg povorcitinibo vieną kartą per parą 54 savaites arba

placebą vieną kartą per parą iki 12-osios savaitės, po kurios buvo vartojama 45 mg arba 75 mg povorcitinibo vieną kartą per parą iki 54-osios savaitės. Siekiant įvertinti povorcitinibo vartojimą monoterapijai, kartu vartoti sisteminių antibiotikų nuo SH placebu kontroliuojamu laikotarpiu nebuvo leidžiama, išskyrus skubųjį gydymą (pacientai buvo priskiriami prie nereagavusių į gydymą).

Pagrindinė vertinamoji baigtis abiejuose tyrimuose buvo pacientų, kuriems 12-ąją savaitę pasireiškė supūliavusio hidradenito klinikinis atsakas 50 (angl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50*, HiSCR50), dalis, t. y. bendras abscesų ir mazgelių skaičius, palyginti su pradiniu įvertinimu, sumažėjo ne mažiau kaip 50 %, nepadidėjus abscesų arba drenuojamų tunelių skaičiui. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems 12-ąją savaitę pasireiškė HiSCR75, dalis, pacientų, kuriems 12-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal odos skausmo skaitinę vertinimo skalę (NRS30), dalis iš pacientų, kurių pradinio įvertinimo odos skausmo skaitinės vertinimo skalės (angl. *numerical rating scale*, NRS) balas buvo ≥ 3, ir pacientų, kuriems iki 12-osios savaitės pasireiškė paūmėjimas, dalis.

Iš anksto suplanuotos analizės pateikė duomenis apie nurodytą po gydymo anti-TNF populiaciją. STOP-HS1 tyrime buvo vertinami 608 pacientai, o STOP-HS2 tyrime – 619 pacientų, iš kurių atitinkamai 154 pacientai (25,3 %) ir 176 pacientai (28,4 %) priklausė po gydymo anti-TNF populiacijai. Šios grupės pradinės charakteristikos abiejuose tyrimuose buvo panašios ir atspindėjo vidutinio sunkumo arba sunkiu SH sergančių pacientų populiaciją. Bendroje po gydymo anti-TNF populiacijoje dažniausiai anksčiau vartotas biologinis gydymas buvo adalimumabas, o 87,6 % pacientų anksčiau buvo vartoję geriamųjų antibiotikų. Vidutinė ligos trukmė buvo 12,3 metų. Hurley II ir III stadijos pacientai sudarė atitinkamai 52 % (48,7 % STOP-HS1 tyrime ir 55,1 % STOP-HS2 tyrime) ir 48 % (51,3 % STOP-HS1 tyrime bei 44,9 % STOP-HS2 tyrime). Vidutinis abscesų ir uždegiminių mazgelių (angl. *abscess and inflammatory nodule*, AN) skaičius buvo 14,4, o vidutinis drenuojamų tunelių skaičius buvo 3,7. Vidutinis odos skausmo NRS balas buvo 6,0. 63 % pacientų buvo moterys, o vidutinis visų pacientų amžius buvo 38,6 metų. 73 % pacientų buvo baltaodžiai, o 14 % buvo juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Dauguma pacientų buvo rūkantys (45,5 %) arba anksčiau rūkę (17,9 %), o 61,5 % pacientų KMI buvo ≥ 30 kg/m^2.

Klinikinis atsakas po gydymo anti-TNF populiacijoje
Gydant povorcitinibu, 12-ąją savaitę, palyginti su placebu, ligos aktyvumas sumažėjo (3 lentelė). Bendroje po gydymo anti-TNF populiacijoje pacientų, kuriems 12-ąją savaitę pasireiškė HiSCR50, dalis 45 mg ir 75 mg povorcitinibo grupėse buvo didesnė nei placebo grupėje (3 lentelė). Klinikinis atsakas išliko iki 54-osios savaitės.

3 lentelė. Atsakas STOP-HS1 ir STOP-HS2 tyrimuose 12-ąją savaitę (po gydymo anti-TNF ketinamų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacija)

	Bendri STOP-HS1 ir STOP-HS2 tyrimų duomenys		
	Placebas vieną kartą per parą (n = 98)	**Povorcitinibas 45 mg vieną kartą per parą (n = 118)**	**Povorcitinibas 75 mg vieną kartą per parą (n = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Odos skausmo NRS30[d,f], n (%) Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6; 19,9)
Paūmėjimas[e,f], n (%) Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) − 15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4; −6,3)

[a] HiSCR50 apibrėžiamas kaip ne mažesnis kaip 50 % AN skaičiaus sumažėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, nepadidėjus abscesų arba drenuojamų tunelių skaičiui.

[b] Nominalieji 95 % PI.
[c] HiSCR75 apibrėžiamas kaip ne mažesnis kaip 75 % AN skaičiaus sumažėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, nepadidėjus abscesų arba drenuojamų tunelių skaičiui.
[d] Odos skausmo vertinamosios baigtys buvo vertinamos pacientams, kurių pradinio įvertinimo odos skausmo skaitinės vertinimo skalės (NRS) balas buvo ≥ 3 Odos skausmo NRS30 apibrėžiamas kaip ne mažesnis kaip 30 % ir ne mažesnis kaip 1 vieneto odos skausmo NRS balo sumažėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu. Bendroje STOP-HS1 ir STOP-HS2 tyrimų populiacijoje: N = 80 placebo grupėje, N = 102 povorcitinibo 45 mg grupėje ir N = 100 75 mg grupėje.
[e] Paūmėjimas apibrėžiamas kaip ne mažesnis kaip 25 % bendro AN skaičiaus padidėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, ir ne mažesnis kaip 2 vienetų bendro AN skaičiaus padidėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu; duomenys rodo pacientų, kuriems per 12 savaičių pasireiškė paūmėjimas, dalį.
[f] Pacientai, kurie dėl bet kokios priežasties nutraukė gydymą arba iki 12-osios savaitės vartojo sisteminių antibiotikų nuo SH ar kitų draudžiamų vaistinių preparatų, laikomi nereagavusiais į gydymą arba laikomi patyrusiais paūmėjimą.

Klinikinis atsakas bendroje ITT populiacijoje
Pagrindinė vertinamoji baigtis – HiSCR50 12-ąją savaitę – bendroje ITT populiacijoje buvo statistiškai reikšminga tiek STOP-HS1, tiek STOP-HS2 tyrimuose ir vartojant abi povorcitinibo dozes (45 mg ir 75 mg).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Povofortay tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis apie SH gydymą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus vienkartinę arba kartotines dozes per burną, povorcitinibo absorbcijos T_{max} mediana buvo 2-4 valandos. Pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekiama per 9 dienas, kaupimosi santykis yra 2,2-2,6 karto. Kartu vartojamas riebus maistas kliniškai reikšmingo poveikio povorcitinibo ekspozicijai, vartojant 45 mg arba 75 mg dozę, neturėjo ($AUC_{0-\infty}$ padidėjo 8-14 %, o C_{max} – 6-13 %). Klinikinių tyrimų metu povorcitinibas buvo vartojamas neatsižvelgiant į valgį. Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, povorcitinibo farmakokinetika buvo tiesinė visame tirtame dozių intervale (6-225 mg).

Vaistinio preparato koncentracija odoje
Sveikiems asmenims pavartojus 75 mg povorcitinibo per burną vieną kartą per parą, vaistinio preparato koncentracijos odos audinyje ir plazmoje buvo panašios mažiausiai 7 dienas (168 valandas) po paskutinės dozės.

Pasiskirstymas

Povorcitinibas labai jungiasi su plazmos baltymais, žmogaus ex vivo nesusijungusi frakcija sudaro 6,4 %. Povorcitinibas ribotai pasiskirsto kraujo ląstelėse, bendrojo radioaktyvumo kraujyje ir plazmoje santykis buvo 0,656-0,887. Povorcitinibas labai jungiasi su odos baltymais, nesusijungusi frakcija dermatomuotos žmogaus odos (epidermio ir dermos) homogenate sudarė 4,2 %. Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, apskaičiuotas tariamasis pasiskirstymo tūris (Vd/F) SH sergantiems pacientams buvo 285,9 l.

Biotransformacija

In vitro CYP fenotipavimo ir metabolitų profiliavimo rezultatai parodė, kad povorcitinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A4, mažesnę įtaką turi UGT1A4 ir UGT1A3. Atliekant žmogaus tyrimą su radioaktyviuoju žymeniu, nepakitusio povorcitinibo dalis sudarė 69,3 % viso radioaktyvumo plazmoje, o vienintelis pagrindinis metabolitas M12 (dimetilpirazolo dalies N gliukuroninimo produktas) sudarė 25,9 % viso cirkuliuojančio radioaktyvumo. Farmakologinis povorcitinibo poveikis siejamas su nepakitusia pradine molekule. Aktyvių povorcitinibo metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Pavartojus vienkartinę [^{14}C]-povorcitinibo dozę per burną, radioaktyvumas daugiausia išsiskyrė su išmatomis (59,2 %), mažesnė dalis – su šlapimu (30,6 %). Nepakitęs povorcitinibas buvo didžiausias išmatose ir šlapime nustatytas analitas: 7,1 % dozės išsiskyrė su šlapimu ir 29,1 % – su išmatomis, tuo tarpu didžiausio kiekio metabolitas M3 (dimetilbipirazolo dalies hidroksilinimo produktas) sudarė 12 % suvartotos dozės. Vidutinis galutinis povorcitinibo pusinės eliminacijos laikas buvo 27-35 valandos.

Ypatingos populiacijos

Kūno svoris, amžius, lytis ir etninė grupė
Kūno svoris, amžius, lytis, rasė ir etninė grupė kliniškai reikšmingo poveikio povorcitinibo ekspozicijai neturėjo.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis 15-29 ml/min/1,73 m²), palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo normali, povorcitinibo C_{max} buvo 21 % mažesnė, o AUC – 20 % didesnis; eGFG buvo apskaičiuotas pagal mitybos koregavimo sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) formulę. Šie ekspozicijos pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Asmenims, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis 15-89 ml/min/1,73 m²), dozės koreguoti nereikia.

Asmenims, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (ESRL), prieš ir po hemodializės povorcitinibo C_{max} buvo atitinkamai 36 % ir 31 % mažesnė, o AUC – atitinkamai 40 % ir 26 % mažesnis, palyginti su asmenims, kurių inkstų funkcija buvo normali. Hemodializė poveikio povorcitinibo farmakokinetikai neturėjo. Šie ekspozicijos pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais ir, atsižvelgiant į šiek tiek mažesnę ekspoziciją plazmoje, saugumo problemų nekyla.

Asmenims, sergantiems ESRL, įskaitant pacientus, kuriems atliekama hemodializė, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, bendrojo arba nesusijungusio povorcitinibo AUC ir C_{max} plazmoje buvo panašūs į sveikų asmenų, kurių kepenų funkcija normali. Asmenims, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia.

Asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), nesusijungusio povorcitinibo C_{max} ir AUC buvo atitinkamai maždaug 40 % ir 76 % didesni, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali. Dėl padidėjusios nesusijungusio povorcitinibo ekspozicijos didžiausia rekomenduojama dozė asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra 45 mg per parą (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus nerodo.

Bendras toksiškumas

Ikiklinikinių kartotinių dozių toksikologinių tyrimų metu nustatytas poveikis imuninei ir kraujodaros sistemoms buvo siejamas su farmakologinėmis povorcitinibo savybėmis (JAK slopinimu).

1 mėnesio trukmės toksinio poveikio tyrimo su Sprague-Dawley žiurkėmis ir 3 mėnesių trukmės tyrimo su Long-Evans žiurkėmis metu nustatyti laikini ir grįžtami mikroskopiniai kaulų pokyčiai

[40 kartų didesnė žmogaus AUC, vartojant didžiausią rekomenduojamą žmogaus dozę (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD), t. y. 75 mg], kai gyvūnų amžius buvo panašus į ≥ 12 metų paauglių amžių; panašiomis dozėmis 3 ir 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimuose su žiurkėmis kaulų pokyčių nenustatyta (iki 42 kartų didesnė žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg). Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimuose su šunimis kaulų pokyčių nenustatyta (gyvūnų amžius buvo panašus į ≥ 12 metų paauglių amžių; iki 9 kartų didesnė žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimuose povorcitinibas neturėjo poveikio žiurkių patinų vaisingumui ar spermatogenezei (ekspozicija buvo iki 37 kartų didesnė už žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg). Povorcitinibas sukėlė nepageidaujamą poveikį žiurkių patelių vaisingumui (sumažėjo vaisingumo indeksas, geltonkūnių ir implantacijos vietų skaičius, padidėjo ikimplantacinių ir poimplantacinių žūčių skaičius). Šis poveikis išnyko praėjus 3 savaitėms po gydymo nutraukimo. Poveikio vaisingumui nenustatyta, kai ekspozicija buvo lygi 0,9 žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimuose geriamasis povorcitinibas, vartojamas vaikingoms žiurkėms ir triušiams, sumažino embrionų ir vaisių išgyvenamumą (padidėjo poimplantacinių žūčių skaičius) ir vaisiaus svorį abiejų rūšių gyvūnams. Žiurkėms dažniau nustatyta dažna skeleto variacija (rudimentiniai 14-ieji šonkauliai). Tiesiogiai su povorcitinibo vartojimu susijusių vaisiaus apsigimimų nenustatyta nei žiurkėms, nei triušiams. Triušiams dažniau nustatytas dažnas foninis apsigimimas (omfalocelė), kuris buvo laikomas antriniu poveikiu vaisiaus svoriui. Povorcitinibas nesukėlė nepageidaujamo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi, kai ekspozicija žiurkėms ir triušiams buvo atitinkamai iki 4,1 ir 4,9 karto didesnė už žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg.

Ikipostnatalinio vystymosi tyrime didelę dozę vartojusioms vaikingoms žiurkėms (ekspozicija buvo lygi 16 žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg) nustatyta distocija ir užsitęsęs atsivedimas, o šią dozę gavusiems jaunikliams sumažėjo kūno svoris ir išgyvenamumas po atsivedimo. Dėl riboto priekinių ir užpakalinių galūnių naudojimo, susijusio su skrodimo metu nustatytais netaisyklingai pasisukusiais letenų kaulais ir skeleto variacijomis, kai galūnių kaulai buvo sulinkę arba deformuoti, jaunikliai buvo anksti eutanazuoti 21-ąją dieną po atsivedimo (PND21). Motinoms ir jaunikliams toksinio poveikio vystymuisi nenustatyta, kai ekspozicija buvo lygi 0,6 žmogaus AUC, vartojant MRHD, t. y. 75 mg. Povorcitinibo ekspozicija jaunikliams laktacijos laikotarpiu buvo patvirtinta. Vidutinis F1 jauniklių ir F0 patelių povorcitinibo koncentracijos plazmoje santykis, praėjus 2 valandoms po dozės pavartojimo PND10, buvo 0,08-0,2.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Hipromeliozė
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E464)
Kopovidonas (E1208)
Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (E1521)
Vidutinės grandinės trigliceridai
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E464)
Kopovidonas (E1208)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Vidutinės grandinės trigliceridai
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC-PCTFE/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra 28 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradedant prekiauti Povofortay kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Programos tikslas – didinti sveikatos priežiūros specialistų (SPS) ir pacientų informuotumą apie juostinės pūslelinės ir kitų sunkių bei oportunistinių infekcijų, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui po ekspozicijos gimdoje (rizikos nėštumo metu), piktybinių navikų, nemelanominio odos vėžio, didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠKR) ir venų tromboembolijos (VTE) riziką ir apie tai, kaip šią riziką valdyti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Povofortay, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai (prižiūrintys asmenys), kurie, kaip tikimasi, skirs, išduos ar vartos Povofortay, turėtų galimybę gauti arba būtų aprūpinti toliau nurodytu mokomosios medžiagos rinkiniu:

SPS skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:
• preparato charakteristikų santrauka;
• vadovas sveikatos priežiūros specialistams;
• paciento kortelė (PK).

Vadove sveikatos priežiūros specialistams turi būti šie pagrindiniai elementai:

- bendroji įžanginė informacija, kad vadove SPS pateikiama svarbi informacija, padedanti aptarti povorcitinibo skyrimą pacientams. Brošiūroje taip pat informuojama apie veiksmus, kurių galima imtis siekiant sumažinti pagrindinių su povorcitinibo saugumu susijusių aspektų riziką pacientui;
- indikacijos ir dozavimo informacija, skirta sustiprinti informaciją apie tai, kokiems pacientams turi būti vartojamas povorcitinibas;
- informacija sveikatos priežiūros specialistams, skirta pacientams informuoti apie paciento kortelės svarbą;
- vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams
    - Informacija, sustiprinanti žinias apie riziką šiems pacientams ir 45 mg dozės vartojimą.

- *Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui rizika po ekspozicijos gimdoje*
    - Informacija, kad duomenų apie povorcitinibo vartojimą nėščioms moterims yra nedaug.
    - Išsami informacija apie tai, kaip sumažinti ekspozicijos nėštumo metu riziką vaisingoms moterims, remiantis tuo, kad povorcitinibo negalima vartoti nėštumo metu, vaisingoms moterims turi būti patarta gydymo metu ir 4 savaites po paskutinės povorcitinibo dozės vartoti veiksmingą kontracepciją ir pacientams turi būti patarta nedelsiant informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą, jeigu jos mano, kad gali būti nėščios, arba jeigu nėštumas patvirtinamas.

- *Juostinės pūslelinės rizika*
    - Informacija apie juostinės pūslelinės riziką gydymo povorcitinibu metu.
    - Išsami informacija, patarianti pacientams, kokius infekcijos požymius ir simptomus reikia stebėti, kad jie galėtų greitai kreiptis medicininės pagalbos.

- *Sunkių ir oportunistinių infekcijų rizika*
    - Informacija apie infekcijų riziką gydymo povorcitinibu metu.
    - Informacija, kad povorcitinibo negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyviomis sunkiomis sisteminėmis infekcijomis.
    - Informacija apie padidėjusią sunkių infekcijų riziką 65 metų ir vyresniems pacientams.
    - Išsami informacija apie tai, kaip sumažinti infekcijos riziką taikant konkrečias klinikines priemones (kokius laboratorinių tyrimų rodiklius reikia įvertinti norint pradėti vartoti povorcitinibą, atlikti tuberkuliozės (TB) patikrą, imunizuoti pacientus pagal vietines rekomendacijas ir nutraukti povorcitinibo vartojimą, jeigu išsivysto infekcija).
    - Informacija apie būtinybę vengti gyvų vakcinų prieš gydymą povorcitinibu ir gydymo metu.
    - Išsami informacija, patarianti pacientams, kokius infekcijos požymius ir simptomus reikia stebėti, kad jie galėtų greitai kreiptis medicininės pagalbos.

- *Piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio rizika*
    - Informacija, kad pacientams, kuriems yra didelė piktybinių navikų rizika, povorcitinibas turi būti vartojamas tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų

alternatyvių gydymo būdų, ir pavyzdžiai, kokiems pacientams gali būti didelė rizika.
    - Informacija, sustiprinanti rekomendaciją pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių, vartoti mažiausią veiksmingą dozę (45 mg).
    - Priminimas apie būtinybę periodiškai tirti pacientų odą.

- *Didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠKR) rizika*
    - Informacija, kad pacientams, kuriems yra didelė DNŠKR rizika, povorcitinibas turi būti vartojamas tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų alternatyvių gydymo būdų, ir pavyzdys, kokiems pacientams gali būti didelė rizika.
    - Informacija, sustiprinanti rekomendaciją pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių, vartoti mažiausią veiksmingą dozę (45 mg).
    - Informacija, kad lipidų kiekį reikia stebėti ir kontroliuoti pagal klinikines rekomendacijas.

- *Venų tromboembolijos rizika*
    - Rizikos veiksnių, dėl kurių pacientui gali būti didesnė venų tromboembolijos (VTE), įskaitant giliųjų venų trombozę (DVT) ir plaučių emboliją (PE), rizika, pavyzdžiai ir informacija, kad tokiems pacientams povorcitinibą reikia vartoti atsargiai.
    - Informacija, kad reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems vartojant povorcitinibą kyla didelė rizika.
    - Informacija, sustiprinanti rekomendaciją pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių, vartoti mažiausią veiksmingą dozę (45 mg).
    - Informacija, kad pacientų VTE riziką reikia periodiškai iš naujo įvertinti, siekiant nustatyti jos pokyčius.
    - Informacija apie būtinybę nutraukti povorcitinibo vartojimą, įvertinti pacientą ir tinkamai gydyti VTE, jeigu atsiranda klinikinių giliųjų venų trombozės arba plaučių embolijos požymių.

Pacientui skirtoje informacinėje medžiagoje turi būti:
• pakuotės lapelis;
• paciento kortelė (PK).

Paciento kortelėje turi būti šie pagrindiniai pranešimai:
- Povofortay išrašiusio gydytojo kontaktinė informacija.
- Informacija, kad PK turi būti visada nešiojama ir rodoma SPS, dalyvaujantiems paciento priežiūroje (t. y. povorcitinibo neskiriantiems SPS, skubiosios pagalbos SPS ir kt.).
- Informacija apie Povofortay (t. y. kas tai yra ir kam jis vartojamas).
- Infekcijų rizika:
    - infekcijos požymių ir simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, kad galėtų kreiptis į SPS, aprašymas;
    - informacija pacientams ir jų SPS apie gyvų vakcinų riziką, kai jos vartojamos prieš pat gydymą Povofortay ir gydymo metu, pateikiant gyvų vakcinų pavyzdžių.
- Kraujo krešulių venose arba plaučiuose rizika:
    - venose susidarančių kraujo krešulių (giliųjų venų trombozės) arba plaučiuose susidarančių kraujo krešulių (plaučių embolijos) požymių ir simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, kad galėtų nedelsdamas kreiptis į SPS, aprašymas.
- Širdies ligų rizika:
    - širdies ligų požymių ir simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, kad galėtų kreiptis į SPS, aprašymas.
- Priminimas apie vėžio riziką. Kalbant apie priminimą dėl odos vėžio, pacientui turi būti patarta informuoti gydytoją, jeigu jis pastebi naują darinį ant odos.
- Informacija apie tai, kaip sumažinti ekspozicijos nėštumo metu riziką vaisingoms moterims:
    - Povofortay negalima vartoti nėštumo metu, vaisingoms moterims turi būti patarta gydymo metu ir 4 savaites po Povofortay vartojimo nutraukimo naudoti veiksmingą

kontracepciją, o pacientams turi būti patarta nedelsiant informuoti savo SPS, jeigu jos mano, kad gali būti nėščios, arba jeigu nėštumas patvirtinamas;
    - priminimas naudoti kontracepciją, kad Povofortay negalima vartoti nėštumo metu, ir informuoti SPS, jeigu pacientė pastoja vartodama Povofortay.
- Informacija apie būtinybę atlikti laboratorinius tyrimus.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės
povorcitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg povorcitinibo (fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Tabletės nedalyti, netraiškyti ir nekramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2067/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/26/2067/002 98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

povofortay 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Povofortay 45 mg tabletės
povorcitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Incyte (kaip logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės
povorcitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg povorcitinibo (fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Tabletės nedalyti, netraiškyti ir nekramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2067/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/26/2067/004 98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

povofortay 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Povofortay 75 mg tabletės
povorcitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Incyte (kaip logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės
Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės
povorcitinibas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Povofortay ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Povofortay
3. Kaip vartoti Povofortay
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Povofortay
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Povofortay ir kam jis vartojamas

Kas yra Povofortay
Povofortay sudėtyje yra veikliosios medžiagos povorcitinibo, kuris priklauso vaistų, vadinamų Janus kinazės inhibitoriais, grupei. Šie vaistai padeda mažinti uždegimą.

Povofortay vartojamas ligai, vadinamai supūliavusiu hidradenitu, kartais dar vadinamai inversiniais spuogais, gydyti. Jis vartojamas suaugusiesiems, kurių būklė nepakankamai pagerėjo vartojant kitus vaistus, vadinamus anti-TNF vaistais, arba kuriems negalima gydyti šiais vaistais.

Supūliavęs hidradenitas yra ilgalaikė uždegiminė odos liga, dėl kurios atsiranda skausmingų pažeidimų, įskaitant:
- mazgelius (gumbelius);
- abscesus (skysčio pripildytus pūlinius);
- tunelius (kanalus po oda, susidarančius susijungus gumbeliams arba pūliniams), iš kurių gali tekėti skystis (išskyros), sukeliantis nemalonų kvapą arba niežėjimą.

Dažniausiai pažeidžiamos tam tikros odos sritys, pavyzdžiui, po krūtimis, pažastyse, vidinėje šlaunų pusėje, kirkšnyse ir sėdmenų srityje. Pažeistose vietose gali atsirasti randėjimas.

Veiklioji Povofortay medžiaga povorcitinibas mažina organizme esančio fermento (baltymo), vadinamo JAK1 (Janus kinazė 1), kuris dalyvauja uždegime, aktyvumą. Mažindamas šio fermento aktyvumą, povorcitinibas padeda sumažinti supūliavusio hidradenito sukeltų pažeidimų ir skausmo stiprumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Povofortay

Povofortay vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija povorcitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate aktyvia sunkia infekcine liga, įskaitant tuberkuliozę.
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Povofortay, jeigu Jūs:
- esate 65 metų ar vyresnis. 65 metų ir vyresniems asmenims gali būti didesnė infekcijų, širdies sutrikimų, įskaitant širdies smūgį, ir kai kurių rūšių vėžio rizika; Gydytojas su Jumis aptars, ar Povofortay Jums tinka.
- sergate infekcine liga arba dažnai sergate infekcijomis. Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, kitokios nei įprastai dėl supūliavusio hidradenito, jaučiatės labiau pavargę nei įprastai arba turite dantų problemų. Povofortay gali sumažinti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis, pasunkinti esamą infekciją arba padidinti naujos infekcijos atsiradimo riziką. Jeigu sergate cukriniu diabetu arba esate 65 metų ar vyresnis, infekcijų rizika gali būti didesnė.
- sergate arba anksčiau sirgote tuberkulioze arba artimai bendravote su tuberkulioze sergančiu asmeniu. Prieš pradedant vartoti Povofortay gydytojas ištirs, ar nesergate tuberkulioze, ir gydymo Povofortay metu gali pakartotinai atlikti tyrimą. Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Povofortay metu Jums pasireiškia nepraeinantis kosulys arba karščiavimas, naktinis prakaitavimas ir svorio netekimas, nes tai gali būti tuberkuliozės požymiai.
- sirgote juostine pūsleline (*herpes zoster*), nes Povofortay gali sudaryti sąlygas jai atsinaujinti. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda skausmingas odos bėrimas su pūslelėmis, nes tai gali būti juostinės pūslelinės požymiai.
- sergate arba anksčiau sirgote hepatitu B arba C.
- neseniai buvote paskiepyti arba planuojate skiepytis. Taip yra todėl, kad vartojant Povofortay nerekomenduojama skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis vakcinomis.
- sergate arba anksčiau sirgote vėžiu, rūkote arba anksčiau rūkėte. Gydytojas su Jumis aptars, ar Povofortay Jums tinka.
- Povofortay vartojantiems pacientams buvo nustatyta nemelanominė odos vėžio liga. Gydytojas gali rekomenduoti reguliariai tikrinti Jūsų odą, kol vartojate Povofortay. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda naujų odos pažeidimų arba pasikeičia esamų pažeidimų išvaizda, pasakykite gydytojui.
- sergate arba anksčiau sirgote širdies ligomis. Gydytojas su Jumis aptars, ar Povofortay Jums tinka.
- Jums buvo susidarę kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozė) arba plaučiuose (plaučių embolija), arba yra padidėjusi jų susidarymo rizika (pavyzdžiui, jeigu neseniai Jums buvo atlikta didelė operacija, vartojate hormoninę kontracepciją arba pakaitinę hormonų terapiją, arba Jums ar artimiems giminaičiams nustatytas kraujo krešėjimo sutrikimas). Gydytojas su Jumis aptars, ar Povofortay Jums tinka. Pasakykite gydytojui, jeigu patinsta koja arba ranka, jaučiate kojos skausmą arba jautrumą, koja arba ranka parausta arba pakinta jos spalva, skauda krūtinę arba viršutinę nugaros dalį, pasireiškia dusulys arba pasunkėja kvėpavimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai.

Kraujo tyrimai
Gydytojas atliks kraujo tyrimus prieš gydymą Povofortay arba gydymo metu ir prireikus gali koreguoti Jūsų gydymą.

Vaikams ir paaugliams
Neduokite Povofortay vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams, nes jis nebuvo tirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Povofortay
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip yra todėl, kad kai kurie vaistai gali susilpninti Povofortay poveikį arba padidinti šalutinio poveikio pasireiškimo riziką. Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:
- klaritromiciną, rifampiciną arba eritromiciną, vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti;
- itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą arba flukonazolą, vaistus grybelinėms infekcijoms gydyti;
- cenobamatą, fenobarbitalį, fenitoiną arba primidoną, vaistus traukuliams gydyti;
- metamizolą, vaistą skausmui gydyti;
- ciklosporiną, biologinius imunomoduliatorius arba kitus sisteminio poveikio Janus kinazės inhibitorius, vaistus, veikiančius Jūsų imuninę sistemą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kontracepcija (apsauga nuo nėštumo) moterims
Jeigu galite pastoti, gydymo Povofortay metu ir mažiausiai 4 savaites po paskutinės dozės naudokite veiksmingą kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) metodą. Gydytojas gali patarti dėl tinkamų kontracepcijos metodų.

Nėštumas
Nevartokite Povofortay, jeigu esate nėščia, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote arba manote, kad pastojote gydymo metu.

Žindymas
Nevartokite Povofortay žindymo laikotarpiu, nes nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną arba ar jis veikia žindomus kūdikius.

Vaisingumas
Povorcitinibo poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad Povofortay gali sukelti laikinų vaisingumo sutrikimų galinčioms pastoti moterims. Šis poveikis išnyksta nutraukus gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Povofortay poveikis gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

Povofortay sudėtyje yra natrio
Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Povofortay

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė
Rekomenduojama Povofortay dozė yra viena 45 mg arba 75 mg tabletė vieną kartą per parą. Gydytojas nuspręs, kuri dozė Jums tinkama, atsižvelgdamas į Jūsų būklę ir ligos istoriją. Atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą, gydytojas gali rekomenduoti toliau koreguoti dozę.

Nurykite visą tabletę valgydami arba nevalgę. Tabletės netraiškykite, nepjaustykite ir nekramtykite.

Gydytojas nuspręs, kiek laiko Jums reikia vartoti Povofortay.

Jeigu po 12 gydymo savaičių Jūsų būklė nepagerėjo, pasakykite gydytojui.

Ką daryti pavartojus per didelę Povofortay dozę
Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Povofortay
- Praleistą dozę išgerkite iš karto, kai tik prisiminsite, jeigu iki kitos dozės vartojimo liko 12 valandų arba daugiau.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, praleistos dozės nevartokite ir kitą dozę vartokite įprastai, atėjus jos vartojimo laikui.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Povofortay
Nenustokite vartoti Povofortay, nepasitarę su gydytoju. Jeigu nutrauksite gydymą, supūliavusio hidradenito simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (nosies ir gerklės);
- spuogai (aknė).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- plaukų folikulų uždegimas (folikulitas);
- šlapimo takų infekcija;
- padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje, nustatyta atlikus kraujo tyrimą;
- galvos skausmas;
- padidėjusi kreatinfosfokinazės (KFK) (fermento, išsiskiriančio į kraują pažeidus raumenis) koncentracija kraujyje;

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (skausmingas pūslelinis išbėrimas vienoje kūno dalyje);
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, nustatytas atlikus kraujo tyrimus;
- sumažėjęs trombocitų skaičius, nustatytas atlikus kraujo tyrimą.
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nustatytas atlikus kraujo tyrimus (padidėjęs ALT ir AST aktyvumas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Povofortay

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Povofortay sudėtis
Veiklioji medžiaga yra povorcitinibas.

Povofortay 45 mg tabletės
- Kiekvienoje tabletėje yra povorcitinibo fosfato kiekis, atitinkantis 45 mg povorcitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, hipromeliozė ir magnio stearatas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Povofortay sudėtyje yra natrio“);
  - tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), kopovidonas (E1208), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), vidutinės grandinės trigliceridai, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

Povofortay 75 mg tabletės
- Kiekvienoje tabletėje yra povorcitinibo fosfato kiekis, atitinkantis 75 mg povorcitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, hipromeliozė, magnio stearatas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Povofortay sudėtyje yra natrio“);
  - tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), kopovidonas (E1208), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), vidutinės grandinės trigliceridai, briliantinis mėlynasis FCF (E133) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Povofortay išvaizda ir kiekis pakuotėje
Povofortay 45 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvos arba rausvos spalvos, ovalios, maždaug 16 mm x 8 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „INCY“, o kitoje – „45“.

Povofortay 75 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai violetinės arba violetinės, ovalios, maždaug 16 mm x 8 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „INCY“, o kitoje – „75“.

Tabletės tiekiamos PVC-PCTFE/aliuminio lizdinėse plokštelėse. Kiekvienoje dėžutėje yra 28 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.